_ UNIVERSITE-DE-PARIS-VII _
CHU _ LARIBOISIERE SAINT - LOUIS _

1973

THESE

_ POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE _

A PROPOS DE DEUX CAS D' INSUFFISANCE RENALE AIGUE APRES INGESTION DE BUNAMIODYL

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE

PAR

MARIE_ANNICK GRÖENÉ

PRESIDENT : M. LAMOTTE

_ UNIVERSITE-DE-PARIS-VII _
_ CHU _ LARIBOISIERE SAINT - LOUIS _

THESE

_ POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE _

A PROPOS DE DEUX CAS D'INSUFFISANCE RENALE AIGUE APRES INGESTION DE BUNAMIODYL

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE

PAR

MARIE_ANNICK GRÖËNÉ

PRESIDENT : M. LAMOTTE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je tiens à remercier tous ceux qui m'ont aidée à l'élaboration de cette Thèse. Et je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur M. LAMOTTE qui a participé à ma formation clinique au C.H.U. Lariboisière-Saint-Louis.

. A ma Mère,

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544721_0031

P L A N

A - INTRODUCTION

I - RAPPEL HISTORIQUE DE LA RADIOLOGIE DES VOIES BILIAIRES

II - PHARMACOLOGIE DU BUNAMIODYL :

- Formule
- Propriétés physiques
- Présentation commerciale
- Absorption
- Excrétion
- Etude toxicologique animale et humaine

III - LES QUALITES DU BUNAMIODYL EN TANT QU'OPACIFIANT BILIAIRE :

1°) Comparaison des images obtenues avec le Télépaque

2°) Opacification intestinale

IV - INCIDENTS ET ACCIDENTS DES OPACIFIANTS BILIAIRES ET RESUME DES PUBLICATIONS ANTERIEURES -

B - OBSERVATIONS PERSONNELLES

Observation de deux cas d'insuffisance rénale aigue après BUNAMIODYL -

C - DISCUSSION

I - CARACTERES DE L'ACCIDENT D'INSUFFISANCE RENALE AIGUE APRES BUNAMIODYL, déterminés sur 28 cas publiés dans la littérature avec Tableaux correspondants -

II - ANAPATH APRES DECES -

.../...

III - PHYSIOPATHOLOGIE :

a) Compétition du Bunamiodyl et de la B S P pour les liaisons avec les protéines Y et Z -

b) Modification de la clearance de la créatinine sous Bunamiodyl -

c) Rôle des cristaux tubulaires observés -

D - CONCLUSIONS -

-o-o-o-o-o-o-o-

A - I N T R O D U C T I O N -

-o-o-

I - RAPPEL HISTORIQUE DE LA RADIOLOGIE DES VOIES BILIAIRES

La première Cholécystographie fut obtenue en I923 par administration intraveineuse de Tetrabromure Phenolphtaleine de Calcium à un chien, et confirmée par une étude clinique sur l'homme en I924.

Les bases de la Cholecystographie étaient posées.

GRAHAM s'intéressa à la chimie et adapta les connaissances physiologiques connues au développement des premiers opacifiants vésiculaires.

En 1909, ABEL et ROWNTREE avaient montré que la phénol-tétrachlorophtaléine est excrétée presque entièrement par la bile.

En I921, ROUX et MAC MASTER établirent que la vésicule concentre la bile 8 à 10 fois.

GRAHAM pensa que les dérivés bromés ou iodés de la phenolphtaleine pourraient être des agents de contraste.

La Tétrabromophenolphtaleine et la Tétraiodophenolphtaleine furent transformées en sels de sodium, calcium et strontium, et chaque sel fut étudié en administration intraveineuse à des lapins et à des chiens.

Au début, la phénoltétraiodophtaléine en intraveineux et la tétraiodophénolphtaleine était employée à la fois per OS et en intraveineux.

Le sel de sodium de la tetraiodophénolphtaleine avait un goût désagréable, et on essaya de l'administrer en capsule ou en pilule.

L'absorption de ces formes de dosage était variable d'un malade à l'autre et selon la date de préparation, donc non utilisable en Clinique.

.../...

Quand elle était trop rapide, on avait des vomissements, quand elle était trop lente, on ne voyait pas la vésicule et le malade avait la diarrhée.

A partir de 1929, on employa des fruits acides pour neutraliser la suspension; elle fut alors bien tolérée et utilisée pendant plusieurs années jusqu'en I940, où DOHRN et DIETRICH introduisirent l'acide IODO-ALPHIONIQUE qui donnait une meilleure image de la vésicule et moins de réactions secondaires.

Ce produit fut utilisé jusqu'en I950, où beaucoup d'autres produits apparurent.

Des études ont permis d'établir qu'un bon opacifiant des voies biliaires devait répondre aux caractéristiques suivantes :

1) - Faible Toxicité

2) - Absorption rapide par voie orale sans irritation du Tractus gastrointestinal

3) - Elimination biliaire hautement élective

4) - Propriétés physiques élevées d'opacification des voies biliaires

5) - Résultats fiables après administration per OS

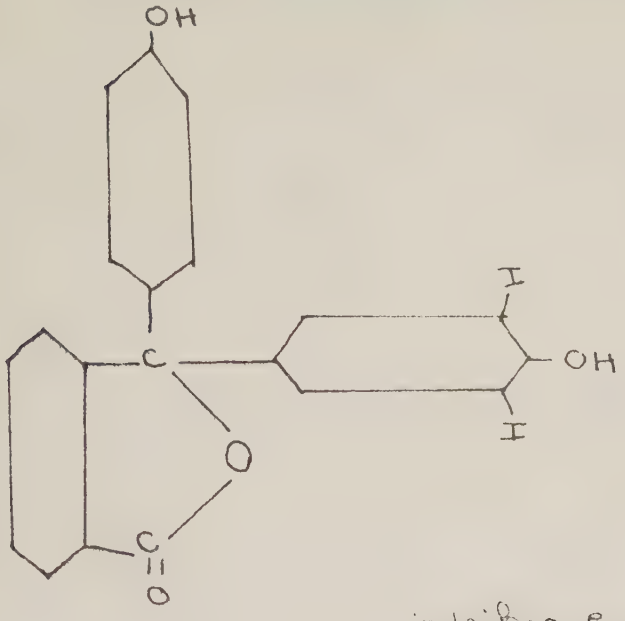
6) - Elimination complète et rapide -

Les formules des principaux opacifiants vésiculaires utilisés en Clinique sont données dans les pages suivantes.

Parmi ceux-ci, certains ont un intérêt historique connu, la Tétraiodophenolphtaleine, l'acide iodoalphionic, l'acide Iophenoxic

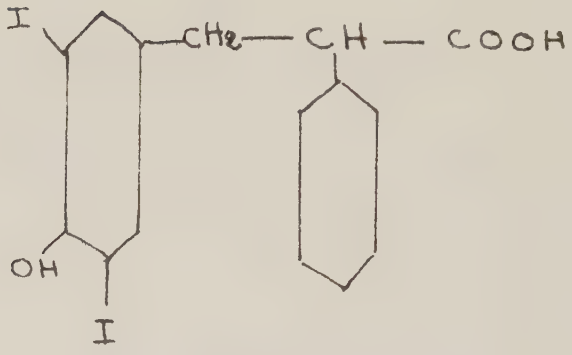
D'autres, comme le BUNAMIODYL, encore utilisé en France actuellement et dont la toxicité fait l'objet de la présente étude, a été retiré du marché depuis I964 aux U.S.A. et au CANADA, en raison de sa toxicité jugée trop grande par ces pays.

TETRAIODO PHENOLPHTALEINE



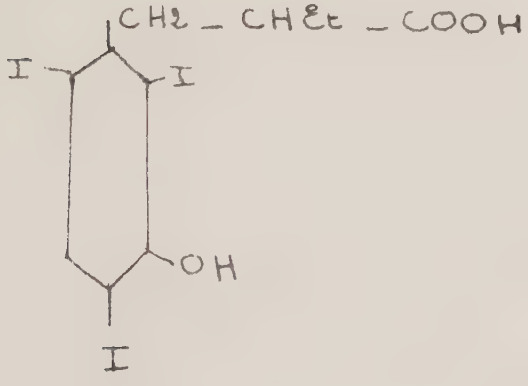
iodeikon Emulsion ®

ACIDE IODO ALPHIONIC



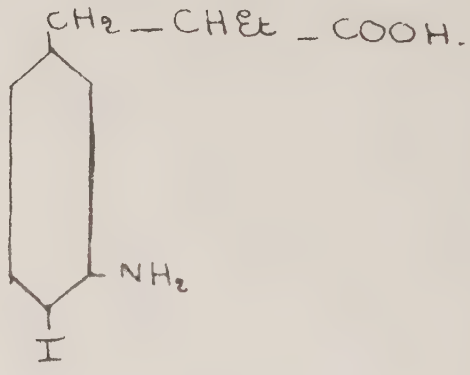
Phenodiol ®

ACIDE IOPHENOXIC



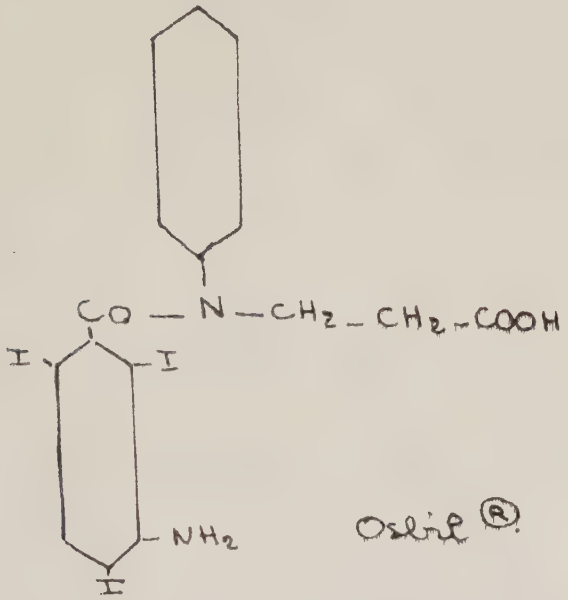
Teridax ®

ACIDE IOPANOIQUE



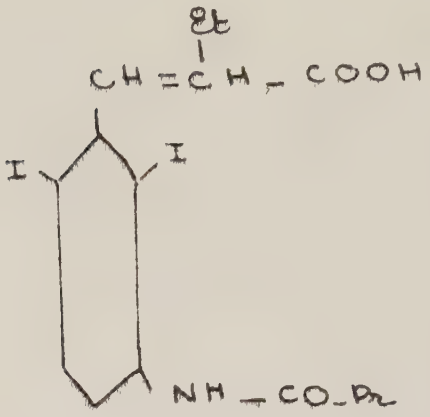
télépaque ®

ACIDE IOBENZAMIC



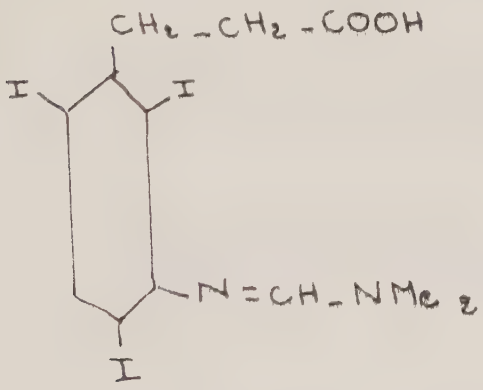
Oslrl ®

BUNAMIODYL



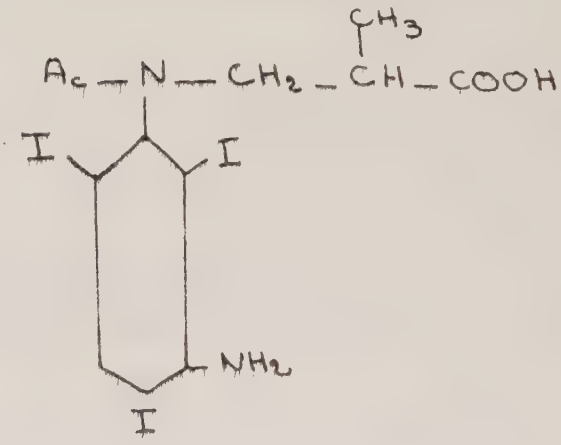
Oralbilix ®

IPODATE



Radioselectan ®

ACIDE IOCETAMIQUE

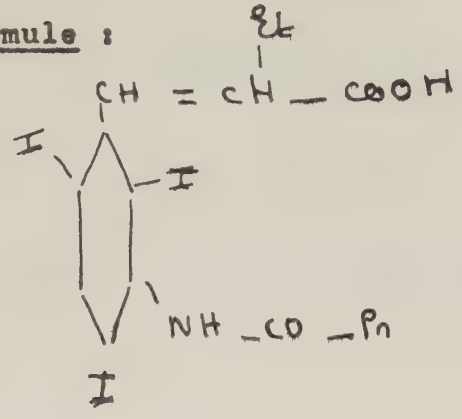


Vésipaque ®

Me = Méthyl ; Et = Ethyl ; Pr = n Propyl ; Ac = Acétyl

II - PHARMACOLOGIE DU BUNAMIODYL

- **Formule :**



ORABILIX ®

- **Propriétés physiques :**

Il se présente sous la forme d'une poudre blanche, inodore, légèrement soluble dans l'eau.

Il est soluble dans l'eau et dans l'alcool; la molécule est stable à la chaleur et à la lumière dans les conditions normales.

Son point de fusion n'est pas clairement défini et se situe entre 220 et 230° C.

Le BUNAMIODYL a un poids moléculaire de 661 et contient 57 % de son poids en Iode : c'est donc un opacifiant très iodé.

Le tableau suivant montre la comparaison entre le poids moléculaire et la contenance en Iode du BUNAMIODYL et d'autres opacifiants habituellement utilisés.

	BUNAMIODYL	TETRA IODO PHENOLPHTALEINE	AC PHENYL PROPIONIC	ACIDE IOPANOIC
POIDS MOLECULAIRE	661	682	494	571
% IODE	57,0	58,6	51,5	66,7

.../...

- Présentation Commerciale :

Boîte de 6 comprimés contenant 6 grammes de BUNAMIODYL,

ou en Boîte de 6 capsules, soit 0,75 g par capsule.

Le produit doit être avalé une douzaine d'heures avant l'examen radiologique.

- Absorption :

Le produit est rapidement absorbé par l'appareil digestif (en une heure 80 % de la dose ingérée est dans le sang), et cela même en l'absence de Sels biliaires, grâce à sa solubilité.

Chez le sujet normal, 30 % du composé sont éliminés par le foie et 70 % par le rein (13)

Au niveau du foie, le Métabolisme est compétitif avec la B S P, et aussi avec la Bilirubine (1 - 3 - 6 - 9 - 29).

- Captation du BUNAMIODYL radioactif :

La Thyroïde est l'organe qui concentre le mieux cette substance. La captation n'est que de 4 % en 24 Heures et 2 % dans les 4 heures. Il y a donc une très faible fixation au niveau des tissus.

.../...

- Excrétion Urinaire du BUNAMIODYL

70 % du BUNAMIODYL chez l'homme normal sont éliminés par les urines. L'élimination est de 25 % en 24 heures (30); elle est de 45 % en 108 heures, alors qu'elle n'est que de 37 % (16) pour le Télépaque.

La solubilité varie en fonction du PH urinaire, change peu entre PH 6,5 et 7,5 - mais décroît rapidement au-dessous de 6,5.

Le tableau suivant montre les variations de la solubilité (exprimée en mg %) de l'Orabilix et du Télépaque en fonction du PH (16).

PH	SOLUBILITE DU TELEPAQUE	SOLUBILITE DE L'ORABILIX
7,5	410	373
7	83	373
6,5	23	373
6	7,3	192
5,5	2,5	59
5	1,4	22

La fraction excrétée et certainement inchangée représente moins de 10 % de l'Iode total urinaire.

En considérant ces données, il ne semble pas que la précipitation urinaire représente un risque sérieux pour ces produits.

.../..

Les travaux de CHESNAY ont montré que des doses standard de BUNAMIODYL n'entraînaient pas dans les urines une augmentation de produit inchangé même quand la solubilité était limite (à PH 5).

- ETUDE TOXICOLOGIQUE ANIMALE ET HUMAINE :

Expériences sur la Toxicité aigüe ou chronique de l'Orabilix administré oralement et en Intraveineux.

. Détermination de la dose Lethale 50 chez la souris :

a) - En Intraveineux :

Celle-ci n'a pu être déterminée de façon précise et se situe entre 0,40 et 0,70 g / Kg de poids.

b)-per OS :

Avec une suspension d'Orabilix à 20 % dans une solution de gomme arabique à 10 %.

40 essais sur 6 souris : la DL 50 serait de 2 g/Kg

. Détermination de la DL 50 chez le rat :

Selon la méthode de BEHRENS : la dose léthale 50 obtenue est de 2,2 g/Kg.

.../...

- Toxicité aigue chez le Rat :

La toxicité aigue, après une seule administration de BUNAMIODYL, fut expérimentée chez des rats normaux pesant de 150 à 200 g.

Le produit, en suspension dans l'eau distillée chaude est administrée par voie intragastrique à une concentration de 10 %. On nota surtout les anomalies suivantes, telles que : perte de poids, vomissements, convulsions et la mort.

Résultats en fonction de la dose administrée (15) :

DOSE g/KG	NOURRIS	MORTS
1	20	0
1,5	20	2
2	20	5
3	20	12
4	20	15
4,5	20	20

Tous les animaux survivants ont présenté un gain de poids normal à la fin de la période d'observation et ne présentèrent aucun signe visible d'effet toxique.

.../...

B - EXPERIENCES DE TOXICITE SUBAIGUE CHEZ LES RATS ET LES CHIENS

a) Chez les rats :

Le produit fut administré oralement pendant trois semaines. On divisa les rats en 4 groupes dont 3 reçurent le produit à des doses de 100 mg/Kg, 750 mg/Kg, et 1 g 25/Kg. Le quatrième groupe servit de témoin.

On nota des changements de comportement ou d'apparence, tels que : perte de poids, décoloration du poil, vomissements ou mort.

A la fin de l'expérience, les animaux furent sacrifiés, et on examina au microscope des coupes de foie, de rein, d'intestin et de thyroïde.

Le groupe recevant 100 mg/Kg présenta un gain de poids analogue au groupe de contrôle.

Les groupes qui avaient reçu 750 mg/Kg et 1,25 g/Kg ont présenté des gains de poids plus faibles.

A l'autopsie, l'examen macroscopique des organes sus-cités était normal et les reins ne présentaient pas de perte de poids; l'examen microscopique de ces organes était normal.

b) Chez les chiens :

L'expérience porta sur 10 chiens en bonne santé, divisés en 4 groupes, dont un servit de contrôle.

Chaque groupe reçut différentes doses d'Orabilix : 100 mg/Kg, 1 g/Kg, 1,5 g/Kg.

.../...

Le produit fut administré quotidiennement pendant 15 jours. Un test fonctionnel hépatique (Test de HANGER à la céphaline) et un test fonctionnel rénal (test à la PSP) furent pratiqués. A la fin de l'expérience, on sacrifia les animaux.

- Examen histologique et examen macroscopique :

Les foies ne présentaient aucune lésion, les reins de tous les animaux avaient une apparence normale, la coupe montrait une limite distincte entre la corticale et la médullaire.

Seules, les rates présentaient quelques anomalies : deux d'entre elles étaient légèrement augmentées de volume et sous la capsule présentaient de nombreux points fortement colorés.

L'Etude histologique du foie, de la rate, de la thyroïde, de l'intestin et des reins se révéla normale.

Le test fonctionnel hépatique ne révéla pas d'atteinte du foie, ni avant, ni après l'expérience.

Le test fonctionnel rénal : Il repose sur l'injection de PSP qui est rapidement éliminée et peut être mesurée quantitativement dans les urines : Tous les animaux eurent un taux d'élimination comparable aux Témoins.

Voir Tableau page suivante (35)

.../...

- TEST RENAL A LA PSP -

- % d'Elimination du Produit -

CHIEN N°	DOSE	DEBUT	7 EME JOUR	10 EME JOUR	FIN
1	1 g/Kg	77	62	83	56
2	"	73	89	76	58
3	"	76	78	97	62
4	"	75	84	65	50
5	"	74	62	100	43
6	1,5 g/Kg	69	104	67	55
7	"	83	83	89	68
8	"	92	63	70	52
9	"	88	65	73	48
10	"	90	64	100	65
	Témoins				
11		61	67	58	80
12		99	82	79	56
13		91	100	91	55

C - ESSAI DE TOXICITE DE L'ORABILIX SUR DES CHIENS DONT LE FOIE A ETE LESE - (35)

Trois chiens normaux, en bonne santé, servirent pour cette expérience.

On testa avant l'expérience la fonction hépatique (par BSP) et rénale par PSP. Puis chaque animal reçut 4 ml de Tetrachlorure de carbone pour léser le foie. Au bout de 3 jours, les tests montrèrent des fonctions hépatiques réellement endommagées; chaque animal reçut alors par OS 500 mg/Kg d'Orabilix : pendant 5 jours on testa le pourcentage d'excrétion de la PSP.

	Avant	1er	2ème	3ème	5ème	6ème	7ème	8ème
1er Chien	96	93	98	98	91	91	88	94
2ème Chien	95	89	95	96	90	92		
3ème Chien	94	94	48					

Le premier chien vécut pendant toute l'expérience; le deuxième mourut 10 jours après : Autopsie : foie très endommagé et des zones hémorragiques au niveau de l'estomac.

Le troisième chien mourut 5 jours après l'expérience; l'autopsie montra un foie sévèrement endommagé et un rein friable.

L'auteur (35) conclut qu'il n'y a pas de blocage rénal quand le foie est endommagé, mais les effets toxiques propres au Tétrachlorure de carbone raccourcissent beaucoup la durée de vie des chiens.

Donc, cette expérience, en fait, ne permet pas de conclusion sur les effets rénaux de l'Orabilix quand la fonction hépatique est très atteinte.

D - ETUDE DE LA TOXICITE CHEZ LE CHAT -

Chez les chats, on peut observer une certaine néphrotoxicité après cholecystographie (14).

On observa une protéinurie de 1 à 7 jours après administration d'acide iodo alphionic chez tous les 7 chats qui reçurent une dose de 500 mg (équivalent à 7,5 mg pour un sujet de 60 Kg.)

Deux animaux eurent une protéinurie permanente, de l'anorexie, et finirent par mourir : chez l'un d' eux, l'urée sanguine avant la mort était de 2,50 G environ.

A l'autopsie, ils avaient de gros reins pâles avec des "amas nuageux" dans les Tubules.

Mais on ne peut rapprocher cette néphrotoxécité chez le chat à celle des humains à cause d'une grande différence qui est la tendance qu'ont les chats à évacuer une urine au PH très bas :

1 ou 2 - ce qui n'existe pas chez l'homme.-

E - ORABILIX ET RETENTION DE BSP -

Très intéressante est l'étude de SHOTTEN (29) de cholécystographies au BUNAMIODYL.

L'expérience porte sur deux groupes de 10 personnes chacun; l'un, sans maladie hépatique, et l'autre avec maladie hépatique connue.

On testa leur fonction hépatique à l'aide du pourcentage de rétention de BSP avant et après administration de BUNAMIODYL.

- RESULTATS :

SUJETS AYANT UNE FONCTION HEPATIQUE NORMALE			SUJETS AYANT UNE FONCTION HEPATIQUE PERTURBEE		
	% RETENTION BSP Avant	% RETENTION BSP Après		% RETENTION BSP Avant	% RETENTION BSP Après
	0	9,5	11	34	41
	0	7,5	12	19,0	36
	0	2	13	49	55
	0	1,8	14	2	13
	0	1,8	15	38	45
	0	1,3	16	3	3
	0	8	17	15	23
	0	7	18	5	19
	0	12,5	19	9	15
	0	16	20	5,1	30

Le but de l'étude était de montrer que le produit de contraste était cause d'une rétention anormale de BSP.

La dose de BSP injectée en IV était de 5 mg/Kg avec mesure du taux de rétention à la 45ème minute.

Les malades recevaient 6 capsules de BUNAMIODYL (soit 4,5 g) la veille de la cholecystographie. Puis un test à la BSP était pratiqué le lendemain.

On peut voir d'une façon significative une rétention de la BSP après cholécystographie :

Le groupe de contrôle avec fonction hépatique normale montre des taux de rétention variables s'élevant de 1,8 à 16 % après opacifiant.

Dans le groupe de malades à fonction hépatique perturbée, l'importance de rétention est plus élevée après opacification. Il faut enfin noter que la bilirubine sérique, normale dans le groupe de contrôle, était légèrement élevée, mais non pas tant qu'elle puisse être considérée comme une cause d'erreur possible dans l'appréciation de la rétention de la BSP.

-o-o-o-o-o-

III - QUALITES DE L'ORABILIX OU BUNAMIODYL COMME OPACIFIANT VESICULAIRE -

Le BUNAMIODYL apparut en I958; depuis lors il est toujours utilisé actuellement en FRANCE.

En I958, TEPLICK (31) rapporte l'expérience de cholecystographies avec l'Orabilix chez 112 malades et insiste particulièrement sur le petit nombre d'effets secondaires après l'administration d'une dose de 6 grammes, ainsi que sur la qualité de l'image radiologique obtenue.

Pour 82 des 112 patients, la radio avait été demandée parcequ'on suspectait une maladie du Tractus biliaire.

1°) - Comparaison des images biliaires avec l'Orabilix et celles obtenues avec le Télépaque -

En comparant les images obtenues avec ces deux opacifiants, TEPLICK conclut en faveur de l'Orabilix.

Car chez 70,5 % des sujets examinés, la densité vésiculaire est excellente après Orabilix, alors qu'elle n'est que de 60 % sur une série de 500 cas après Télépaque.

De plus, l'opacification est bonne chez les obèses dont le poids excède 100 Kilos.

Dans une étude comparant 40 malades ayant reçu du Télépaque, puis de l'Orabilix à deux mois d'intervalle, les auteurs (31) concluent à une meilleure image des canaux biliaires après stimulation avec l'Orabilix.

2°) - Opacification intestinale -

Après ingestion de Télépaque, on retrouve des opacités intestinales chez chaque malade, alors qu'avec l'Orabilix cet inconvénient est moindre.

Dans la série des 112 cas de TEPLICK, seulement 18,7 % des malades avaient quelques opacités intestinales diffuses et totalement distinctes de l'image vésiculaire ne pouvant donc être confondues avec des calculs.

- La suprématie de l'Orabilix pour ses qualités radiologiques est discutée:

Certains auteurs comme SEAMAN (26) seraient plutôt en faveur du Bilopaque pour ce qui est de la qualité de l'image obtenue et même du peu d'effets secondaires.

IV - INCIDENTS ET ACCIDENTS DES AGENTS DE CONTRASTE -

Depuis la découverte du premier agent de contraste (1896) : le sous-nitrate de Bismuth, de nombreux produits furent utilisés à la recherche d'une meilleure image radiologique de la vésicule et de l'absence de toxicité ou d'effets secondaires de l'opacifiant.

Actuellement en France, on utilise le plus souvent le Télépaque ou acide Iopanoïque, l'Orabilix ou Bunamiodyl et le vésipaque.

Pour être utilisé l'agent doit être rapidement et complètement absorbé, excrété d'une façon sélective par le système hépato-biliaire, et rapidement éliminé par l'intestin.

Les accidents sévères sont rares si l'on considère la très large utilisation du Bunamiodyl; mais les désordres de la fonction hépatique ou bien l'obstruction des voies biliaires diminue ou supprime l'excrétion hépato-biliaire : c'est ainsi que les reins deviennent la voie d'élimination prépondérante.

Le rein normal est capable d'assurer cette charge supplémentaire si la dose administrée est en deçà d'un certain niveau.

C'est ainsi qu'on a remarqué depuis une dizaine d'années que le Bunamiodyl pouvait être cause de décès par insuffisance rénale aiguë.

On a observé des décès après l'administration d'autres agents de contraste mais moins nombreux.

Le passage de l'excrétion hépatique à une excrétion surtout rénale est due à de hautes concentrations sanguines de l'agent.

Ces accidents survenant chez des malades ayant reçu une qualtité trop élevée du produit.

Il faut distinguer les incidents mineurs, comme réaction d'allergie, petite chute de la TA, les incidents digestifs comme nausées, vomissements, diarrhée, et l'accident majeur d'anurie pouvant aboutir au décès, encore que l'ensemble de ces "incidents" peuvent entrer dans la physiopathologie de l'insuffisance rénale aigue.

Le terrain allergique a été souvent incriminé dans les accidents des composés iodés administrés par voie veineuse, et quelquefois par voie orale.

Car (33) 1°) des symptomes d'allergie peuvent être observés comme éruption, urticaire, démangeaison, rhinite, éternuement, oedème laryngé, asthme, dypsnée et collapsus.

2°) les réactions aux opacifiants radiologiques surviennent plus souvent chez des malades ayant des antécédents d'allergie.

Il faut noter que ces réactions sont rares, apparaissant immédiatement le plus souvent ou dans de brefs délais, secondaires à des anticorps présents.

Rarement, l'hypersensibilité peut prendre la forme d'une maladie sérique avec éruption, fièvre survenant 3 à 8 jours après l'administration du produit.

Il est probable que l'allergie ait été cause de quelque décès.

ARNER en I960 a essayé de sésensibiliser des malades contre certains agents de contraste.

En I962, MAC GLENAHAN et ses collaborateurs trouvèrent que des réactions après adipiodone et amidotrizoate étaient 15 fois plus fréquentes chez les malades qui avaient un passé allergique.

Mais on ne peut accorder de valeur aux tests préliminaires :

En I958, les travaux de PENDERGRASS montrèrent que la mort suivit l'injection d'opacifiants chez des sujets aux tests antérieurs négatifs.

Cependant, il y a des arguments contre la seule responsabilité de l'allergie.

1°) - Les réactions se produisent souvent chez des malades n'ayant jamais reçu auparavant ces produits.

2°) - On n'a pas observé de réactions de désensibilisation après des doses répétées.

3°) - Il existe des sujets qui ont une réaction à la première dose, mais non pas lors d'administration ultérieure.

Comme la réaction antigène-anticorps peut résulter d'une libération d'histamine, des antihistamines ont été utilisés mais leur efficacité est variable.

Selon les auteurs, elle ne jouerait que sur des réactions mineures, telles que nausées, vomissements, peutêtre par effet anti-émétisant.

Avec le Bunamiodyl, il n'a jamais été publié de réction allergique importante. Seules ont été rapportées (27-19): éruption, urticaire, eosinophilie (27), et dypsnée asthmatiforme.

- D'autres effets secondaires mineurs ont été rapportés à propos du BUNAMIODYL.

. Des variations de Tension dans un sens ou dans l'autre, le plus souvent une petite chute.

Ces variations sont généralement peu importantes et ont aussi suivi l'administration d'acide iodo alphionique et d'acide iopanoïque.

. Des insuffisances coronaires ou myocardiques sont survenues après l'administration d'acide Iodo alphonique et d'acide Iopanoïque.

. Les Accidents digestifs mineurs sont observés avec presque tous les opacifiants biliaires.

Assez fréquents avec le Bunamyodil, on note souvent nausées, vomissements, diarrhée.

Ces troubles peuvent être plus importants et entraîner des troubles hydroélectrolytiques sévères responsables selon certains autreurs d'Oligo-Anurie.

. A côté de ces effets secondaires mineurs et fréquents, l'insuffisance rénale est l'accident le plus rare, mais aussi le plus grave puisqu'il met la vie du malade en danger.

- <u>L'accident d'insuffisance rénale aigue a été l'objet de publications et de nombreux travaux depuis I959 jusqu'à nos jours</u> -

. Dès I959 (23) RENE et MELIKOFF ont fait état de deux cas d'oligurie après administration de 6 grammes d'acide iopanoïque: un de ces malades avait reçu du Bunamyodil 24 heures avant la dose d'acide iopanoïque.

. GUNN (12) en I961 trouva six cas de complication rénale avec un décès par insuffisance rénale aigue sur une série de 593 malades.

. Beaucoup de cas d'oligurie et d'insuffisance rénale aigue après Bunamiodyl sont connus, certains même avec issue fatale. GOTTLIEB, BLYTHE et WOODS en rapportèrent l'exemple dans les années 62 et 63.

. En I964 (7) FINCK et ses collaborateurs remarquèrent que la plupart des cas d'insuffisance rénale se produisent chez des malades ayant des fonctions hépato-biliaires atteintes.

Ils étudièrent alors la néphrotoxicité de quelques produits de contraste pour cholécystographie sur des chiens chez qui on avait réalisé une ligature du canal biliaire commun.

Ils firent trois lots de 5 chiens :

Un lot à qui on donna du Bunamiodyl, le second lot reçut de l'acide iopanoïque, et le troisième de l'iopodate de sodium.

Les doses furent données en fonction de l'index d'absorption du produit et du poids de l'animal. Après ligature du canal biliaire, tous les animaus avaient des taux élevés de bilirubine, de cholestérol et de phosphatase alcaline dans le sérum.

Aucun des animaux dans le lot de contrôle (qui ne reçut pas de produit) n'eut d'élévation de l'urée sanguine ou de la créatininémie.

3 des 5 chiens qui avaient reçu de l'iopodate de sodium et de 2 des 5 du groupe de l'acide iopanoïque eurent une élévation du taux d'urée sanguine et de la créatininémie.

- Les Etudes de FINCK (1964) montrent le rôle d'une fonction hépato-biliaire perturbée dans le développement d'une insuffisance rénale après Administration d'opacifiants biliaires.

- SANEN (27) en 1962 et TEPLICK (31) en 1965 pensaient que cet accident était le résultat de plusieurs facteurs : (surdosage, "perturbation" hépatique, déshydratation avec déséquilibre hydroélectrolytique, hypotension.

- TEPLICK et ses collaborateurs en 1965 étudièrent les effets du Tyropanoate de Sodium, de l'acide Iopanoïque et du Bunamiodyl sur le rein, en administrant ces produits à des gens sains et à des cirrhotiques.

Le Bunamiodyl fut aussi donné à des individus ayant des désordres rénaux.

Chez aucune des personnes normales, il n'y eut de changement dans la pression sanguine, le débit rénal, de l'urée sanguine, de l'azotémie, ou de la crétininémie.

Chez tous ces patients, l'examen de la vésicule était normal.

Quand on administra ces mêmes opacifiants à la dose de 9 grammes à des malades cirrhotiques, tous ces agents étaient capables de produire une chute de T.A. et une détérioration de la fonction rénale.

Une telle réaction survint chez plus de la moitié des cirrhotiques qui avaient reçu du Bunamiodyl mais ceci arriva aussi avec les autres opacifiants peut-être moins fréquemment. Cependant, chez les malades qui avaient une détérioration rénale préalable mais pas de maladie hépatique, l'administration du Bunamiodyl ne lèsa pas davantage la fonction rénale.

Deux des cirrhotiques dans les séries de TEPLICK de I965 développèrent un collapsus après injection de iopodate et après Bunamiodyl, ils reçurent de l'aramine pendant plus de 12 heures.

Un autre malade développa une insuffisance rénale après Bunamiodyl et mourut.

Ces auteurs insistèrent beaucoup sur l'altération hépatique souvent associée à l'altération rénale. Mais, par contre, WENNBERG et ses collaborateurs (32) avaient montré en I963 que les opacifiants biliaires oraux peuvent déprimer la fonction rénale, sans qu'ils aient d'altération hépatique ou rénale antérieure (cf physiopathologie).

- En I962, SANEN révéla que des cas d'insuffisance rénale aigue n'avaient pas été publiés après ingestion d'acide iopanoïque, de Phenodiol et de Bunamiodyl.

C'est ainsi que le Bunamiodyl après avoir été jugé responsable d'environ 30 décès par insuffisance rénale a été retiré du marché en I964 aux U.S.A. et au CANADA.

- Nous ajoutons à cette liste deux observations d'insuffisance rénale aigue après Bunamiodyl, observés au Centre de Réanimation Médicale de l'HOPITAL LARIBOISIERE (Professeur M. LAMOTTE).

B - OBSERVATIONS PERSONNELLES -

-o-o-

- OBSERVATION I

- Monsieur Marcel S..... 72 ans, entre dans le service le 21 Juin 1970 pour anurie.

Le 18 Juin, au soir, il ingère 6 grammes de Bunamiodyl pour une Cholécystographie motivée par des douleurs du flanc droit associées à une anorexie récente.

L'examen radiologique a lieu le lendemain matin : les voies biliaires ne sont pas opacifiées. En fin de matinée le malade constate qu'il n'urine plus, et décide de consulter un Urologue.

Le 20 Juin, l'urée sanguine est à 0,85 g/l, et le 21 l'absence de diurèse persiste. Un cathétérisme urétral est fait, éliminant un obstacle sur les voies urinaires.
Une urétéro pyelographie rétrograde s'avère normale.

Le malade est alors admis dans le Service, soit soixante heures après le début clinique de son anurie. Aucun antécédent pathologique n'est noté, en dehors d'un éthylisme modéré.

Le foie n'est pas palpable en raison d'un météorisme abdominal important.

Il existe de discrets oedèmes des membres inférieurs, sans autre signe d'hyperhydratation.

Les résultats biologiques sont les suivants :
Urée sanguine : 1,23 g/l - Urée urinaire (sur quelques ml d'urines) 1,2 g/l - PH artériel 7,47 - PCO2 : 29 mmHg - RA : 20 meq/l - Hématocrite : 42 % - PO2 : 70 mm Hg - Sa Hb O2 : 94 % - Natrémie : 130 meq/l - Kaliémie : 4,6 meq/l Chlorémie : 107 meq/l -

Les Tomographies rénales montrent que les reins sont de volume normal.

Le lendemain, la diurèse n'est que de 100 ml.
Dès les 23 et 24 Juin, on assiste à une reprise massive de la diurèse (3.000 ml en 24 heures) avec des concentrations uréiques urinaires (7,4 et 9,4 g/l)

L'urée sanguine maximum le 23 Juin (1,90 g/l) est à 0,55 g/l le 28, avec une concentration uréique urinaire à 15 g/l.

Les résultats des épreuves fonctionnelles hépatiques pratiquées témoignent en faveur d'une insuffisance hépato cellulaire.

Protides totaux 65 g/l - Albumine 26 g/l - Globuline, alpha 1 : 1,9 - alpha 2 : 3,3 - Beta : 11,7 - Gamma, 22,1 g/l - Temps de Quick : 46 % - Facteur V : 40% - Facteur VII + X : 40 % - Facteur II : 50 % - BSP après 10 minutes : rétention de 50 % - 15 minutes : 40 % - 30 minutes : 40 % -

Le malade retourne chez lui et est revu trois mois plus tard. Cliniquement, le foie est normal, mais une discrète ascite et un oedème prétibial sont notés, témoins probables d'une insuffisance hépatique persistante.

En revanche, les fonctions rénales sont satisfaisantes:
- Urée sanguine 0,23 g/l - Clearance de l'urée 43 ml/mn - pour un débit urinaire de 2 ml/mn -

Le culot urinaire est normal - Il n'y a pas d'albuminurie.

-o-o-o-o-

- OBSERVATION II

- Monsieur Michel G ....., 54 ans, entre dans le Service le 15 Août I970 pour Anurie.

Le malade est connu depuis I965 pour une cirrhose hypertrophique d'origine éthylique, dont les épisodes successifs de décompensation ictérique, oedemato-ascitique et hémorragique avaient justifié de nombreuses hospitalisations.

L'existence de douleurs de l'hypochondre droit, de survenue récente, sourdes, très externes, presque sous les fausses côtes, amènent en Août I970 à demander une cholécystographie orale.

Le 13 Août, le malade ingère 12 grammes de Bunamiodyl.

Le lendemain matin, le malade se plaint de nausées et un arrêt de la diurèse est constatée.

Le 15 Août, M.G. nous est adressé. Le tableau clinique est bien celui d'une cirrhose éthylique évoluée, mais l'urée sanguine, qui était à 0,20 g/l quelques jours avant, est 24 heures après le début clinique de l'anurie à 0,65 g/l. La concentration uréique urinaire est de 2,5 g/l pour une diurèse de 150 ml par 24 heures .

Il est noté également :
- PH artériel : 7,40 - PCO2 : 32 mm Hg - RA 19 meq/l - Sa Hb O2 : 85 % - Natrémie : 138 meq/l - Kaliémie: 4 meq/l - Chlorémie : 100 meq/l -

On assiste, dans les jours qui suivent, à une reprise spontanée régulièrement croissante de la diurèse qui, le 22 Août, atteint 1500 ml par 24 heures, avec une concentration uréique urinaire de 15 g/l.

L'urée sanguine, qui avait atteint un maximum de 2,40 g/l régresse parallèlement, pour revenir rapidement à la normale.

Les épreuves fonctionnelles hépatiques pratiquées ont donné les résultats suivants :

- Protides totaux : 60 g/l - Albumine : 33 g/l - Globulines alpha 1 : 4,2 ; alpha 2 : 4,8; Bëta : 4,2; Gamme : 13,8 g/l - Phosphatases alcalines : 77 UI - Cholestérol total : 2,75 g/l - BSP : pente P1 : 2,5 % pour une normale supérieure à 5 % - existence d'une

pente P2 à 1,6 %.

La scintigraphie à l'or colloïdal 198 (Dr PEREZ) confirme l'hépatomégalie, mais la "répartition intra-hépatique" colloïde est hétérogène, et il existe une zone individualisée d'hypofixation dans la région antéro inférieure du lobe droit".

La recherche immuno-chimique de l'alpha-foeto-protéine sérique se révèle positive.

La suspicion d'un hepatome est grande, mais les investigations ne peuvent malheureusement pas être poursuivies, le malade décidant de quitter le Service.

Le décès survient à son domicile an Avril 1971.

-o-o-o-o-

AGE	66 ans	68 ans	52 ans	52 ans	52 ans	65 ans	53 ans
Indication de la Cholecystographie	douleur abdominale	Ictère	nausées, Vom. douleur abdo	Ictère	Ictère	Ictère	douleur abdominale diarrhée
Atteinte hépatique	non	non	non	oui	oui	oui	oui
Atteinte rénale	non	non	non	probable	probable	non	non
Autre atteinte	non	non	non	non	non	non	non
Produit utilisé	Bu 11,5 g + méthyl glucamine Iodipamide	Bu + méthyl glucamine Iodipamide	Bu 13,5 g	Bu 9 g	BU 13,5 g	BU 4,5 g	Bu 13,5 g
Opacification	non	oui	oui	non	non	non	mauvaise
Vomissement	?	oui	oui	oui	oui importants	?	?
Modification T.A.	oui-chute transitoire 17 9	non	non	non	oui	?	?
Autres réactions	?	douleur abdominale		--	—	—	—
Délai apparition de l'anurie	qqs heures	?	?	24 h	qqs heures	qqs heures	24 heures
Séance de Dialyse	oui	oui	non	non	non	non	non
Evolution de l'anurie	décès	décès	décès	Bonne	décès	décès	Bonne
Référence	27	27	27	27	27	27	27

AGE	47 ans	71 ans	65 ans	73 ans	63 ans	69 ans	73 ans
Indication de la Cholecystographie	Etiologie de désordres hydroelectrolytiques	Nausées, Vom. douleur abdominale	Colique hépatique	Nausées, Vomissements - doul. abdom.	Nausées, Vomissements -	Anémie Inexpliquée	Symptomato vésiculaire
Atteinte hépatique	oui	non	non	non	non	non	non
Atteinte rénale	oui	non	non	oui	oui	oui	non
Autre atteinte	non	non	Allergie (détergents et pénicil.)	non	non	non	non
Produit utilisé	Bu. 10,5 g	Bu. 4,5 g + Méthyl glucamine Iodipamide	Bu. 13,5 g	Bu. 13,5 g	Bu. 13,5 g	Bu. 25 g	Bu. 13,5
Opacification	non	non	non	non	non	non	non
Vomissements	?	oui	oui Importants	?	?	oui	?
Modification T.A.	?	non	Collapsus	?	?	oui Importante	?
Autre réaction	?	non	Fibrillation auriculaire	non	?	coma	?
Délai apparition de l'anurie	qqs heures	qqs heures	?	10 h.	qqs heures	qqs heures	48 h.
Séance de Dialyse	non	non	oui	non	non	non	non
Evolution	Bonne	Bonne	Décès	Bonne	Bonne	Décès	Décès
Référence	27	27	32	12	12	12	12

AGE	69 Ans	42 Ans	60 Ans	44 Ans	74 Ans	41 Ans	65 Ans
Indication de la Cholecystographie	Douleur sous costale droite	Symptomato abdominale	Douleur sous costale droite	Anorexie - douleur abdominale Subictère -	Douleur abdominale haute -	Ictère	Colique hépatique
Atteinte hépatique	oui	oui	non	oui	non	oui	non
Atteinte rénale	non	oui	oui	non	non	non	non
Autre atteinte	non	non	Terrain allergique (Asthme)	non	non	non	non
Produit utilisé	Bu. 11 g	Télépaque 6	Bu.3 g + Télépaque 6	Bu. 9 g	Bu. 18 g	Bu. 6 g	Bu. 6 g
Opacification	non	non	non	non	non	non	oui
Vomissements	oui ++	oui	cui	oui	oui	?	non
Modification T.A.	non	Légère baisse	?	?	?	Baisse T.A	?
Autres réactions	non	non	non	Diarrhée	Diarrhée	non	Urticaire
Délai apparition Anurie	qqs heures	qqs heures	12 h.	24 h.	qqs heures	qqs heures	24 h
Dialyse	non	non	non	oui	non	oui	non
Evoluti	Bonne	Bonne	Bonne	Décès	Bonne	Décès	Bonne
Référence	18	23	23	11	17	22	10

AGE	66 Ans	38 Ans	48 Ans	48 Ans	71 Ans	72 Ans	54 Ans
Indication de la Cholécystographie	Colique hépatique Subictère -	Ictère en régression	Troubles digestifs	Ictère	Colique hépatique -	Douleur du flanc - D^{r} anorexie	Douleur hypochondre D^{t}
Atteinte hépatique	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui
Atteinte rénale	non	non	non	non	non	non	non
Autre atteinte	non	non	non	non	non	non	non
Produit utilisé	Bu. 12 g	Bu. 6 g	Bu. 6 g	Bu. 18 g	Bu. 20 g	Bu. 6 g	Bu. 12 g
Opacification	oui	oui	oui	non	?	non	non
Vomissements	oui	non	non	oui	oui	?	?
Modification T.A.	non	Chute	Chute probable	?	?	?	?
Autres réactions	non	Urticaire	Dypsnee Asmatiforme	non	non	non	non
Délai apparition de l'anurie	Immédiate	Immédiate	Immédiate	Immédiate	Immédiate	qqs heures	qqs heure
Dyalise	non	non	non	oui	non	non	non
Evolution	Bonne	Bonne	Bonne	Décès	Bonne	Bonne	Bonne
Référence	10	10	10	10	10	34	34

C - DISCUSSION -

-o-o-o-

I - En examinant quelques 28 cas d'insuffisance rénale secondaire à l'ingestion d'opacifiants vésiculaires, Bunamiodyl et autres retrouvés dans la littérature et sur lesquels nous possédons une observation assez détaillée de l'accident, on peut tirer quelques conclusions.

a) Nature du produit :

D'abord l'influence de la nature du produit est évidente.

Bien qu'il ne soit pas seul en cause (un cas d'insuffisance rénale dû au Télépaque seul), presque tous les cas sont dûs au Bunamiodyl, qu'il soit administré seul ou en association avec un autre opacifiant : Télépaque ou Méthyl Glucamine Iodipamide.
C'est d'ailleurs le Bunamiodyl qui a une meilleure absorption digestive.

b) Influence de la Dose :

L'influence de la dose est souvent mise en avant et en particulier sur ces 28 cas, 22 malades avaient reçu des doses d'opacifiants supérieures à celle recommandée par le Laboratoire (6 grammes pour le Bunamiodyl), que cette dose soit administrée en une ou plusieurs fois; les doses supplémentaires étant en général prescrites lorsque l'opacification n'est pas obtenue la première fois.

KOHLER et HOSTI ont montré expérimentalement, chez des lapins, qu'il y avait une relation directe entre l'importance de la chute tensionnelle et la dose employée.

L'anurie survient rapidement en général quelques heures dès l'absorption d'une dose ou triple.

Néanmoins, les accidents, bien que plus fréquents ne surviennent pas uniquement pour des doses élevées; on peut remarquer que six cas ont fait une insuffisance rénale après une dose normale de Bunamiodyl.

D'autres facteurs entrent en jeu.

c) Rôle de l'atteinte hépatique :

Les six malades qui ont fait un accident majeur après une dose normale d'opacifiant avaient une atteinte hépatique associée.

Le rôle de l'insuffisance hépatique comme facteur favorisant ou aggravant est net :

Dans ces 28 cas, nous notons 11 décès (soit environ un tiers). Parmi ceux-ci, 8 de ces 11 malades avaient une atteinte hépatique antérieure à l'ingestion d'opacifiants (ictère, éthylisme ou tests fonctionnels perturbés).

D'autre part, 17 des 28 cas examinés avaient une atteinte hépatique (soit plus de la moitié);mais si celle-ci a un rôle certain dans la survenue de l'accident, elle ne suffit pas à les déclancher: certains hépatiques ont eu une cholecystographie sans accidents.

d) Rôle de l'atteinte rénale persistante :

Elle aurait aussi son importance (2-3-27) mais il est difficile d'apprécier, son rôle exact car certains insuffisants rénaux chroniques ont subi une cholecystographie sans que surviennent d'anurie; et l'accident survenant inopinément, on n'a pas eu l'occasion d'explorer la fonction rénale antérieure. L'apparition dans les jours qui suivent la prise de Bunamiodyl d'une pseudo albuminurie est difficilement interprétable (27 et 28), et de plus, n'a pas été systématique.

e) Autres effets secondaires observés :

Les nausées et les vomissements sont très fréquents, variables dans leur importance. Parfois abondants, ils ont semblé à beaucoup d'auteurs, intervenir dans la genèse de l'insuffisance rénale par la chute tensionnelle et la deshydratation qu'ils entraînaient.

La chute tensionnelle, assez souvent observée (2-12-24-31) est néanmoins difficile à apprécier quant à sa fréquence exacte. Certains malades qui ont fait une insuffisance rénale n'ont pas eu de chute tensionnelle ni de vomissements.

D'autre part, si l'on examine ces quelques 28 cas, on voit que la chute T.A. quand elle existe, est presque toujours légère et n'est pas nécessairement liée à des vomissements importants.

Mais pour le cas n° 10, la baisse tensionnelle semble avoir été certainement responsable du décès.

Dans la survenue de ce collapsus, on peut tout aussi bien discuter un choc anaphyllactique sur un terrain allergique ou un collapsus cardiogénique (par fibrillation auriculaire).

- Caractères de l'insuffisance rénale -

L'étude de ces quelques exemples nous permet d'apprécier les caractères de cette insuffisance rénale qui survient rapidement après l'ingestion du produit de contraste, de quelques heures à 36 heures.

Il y a réduction du débit urinaire puis oligo anurie.

Le catabolisme azoté est peu important.

L'altération des fonctions rénales est en règle de courte durée, et nécessite rarement une dialyse rénale.

L'atteinte du rein est reversible et par la suite il ne semnle pas exister de séquelles fonctionnelles mais il existe quelques cas dont l'issue est fatale malgré l'importance des moyens thérapeutiques mis en oeuvre.

II - ANAPATH APRES DECES SECONDAIRE à une I.R.A. par ingestion de BUNAMIODYL -

Quelques études anatomopathologistes après décès par insuffisance rénale aigue succèdant à l'ingestion de Bunamiodyl ont été réalisés;

Certains auteurs (11-18-27) par leurs études après anurie fatale, ont montré que dans ces cas une atteinte hépatique était souvent associée à l'atteinte rénale (cirrhose, abcès, atrophie jaune aigue du foie, etc..) Dans les travaux de GOTTLIEB, SETTER et MALT (11-27-18) (8 cas). On trouve des lésions variables selon les sujets avec cependant quelques anomalies communes qui sont les suivantes :

Les reins sont généralement augmentés de volume, pâles,

La corticale et la médullaire sont bien délimitées.

L'Etude histologique révèle une atteinte tubulaire des tubes proximaux et distaux. La nécrose est soit étendue, diffuse, soit localisée par plages disséminées dans les tubules; on note une desquamation de l'epithelium.

Les glomérules et leur membrane basale sont normaux.

Dans tous les cas on a trouvé des cristaux d'oxalate et de phosphate de chaux.

D'autres cristaux sont birefringents, verdâtres ou bruns, non indentifiés.

On trouve encore la présence de bile, d'hémoglobine, d'amas cellulaire dans la lumière.

L'Histologie nous apporte peu de renseignements sur la physiopathologie de cette insuffisance rénale aigue car les anomalies manquent de spécificité.

-o-o-o-o-

III - DONNEES PHYSIOPATHOLOGIQUES -

a) - COMPETITION DU BUNAMIODYL et de la B.S.P. POUR LA LIAISON AVEC LES PROTEINES Y et Z -

Au niveau hépatique, le métabolisme du Bunamiodyl comme le confirment les expériences de BERTHELOT chez le rat et les constatations de SHETTON chez l'homme, est compétitif avec celui de la Bilirubine et de la B.S.P. (1-3-6-9-29).

L'extrait de deux fractions protéiques cytoplasmiques dénommées Y et Z qui transportent la B.S.P., la Bilirubine et autres anions organiques ont été séparées par colonne de Sephadex (méthode des tamis moléculaires).

Le rôle physiologique de ces fractions a été recherché par LEVI et ses Collaborateurs (14). Elles sont présentes dans la fraction 110,00 g. du surnageant de foie de toutes les espèces testées (rat, souris, cobaye, singe rhésus, mouton et homme), il semble donc s'agir d'un phénomène biologique général.

Les tissus qui n'extraient pas préférentiellement la B.S.P. ou la Bilirubine du plasma ne contiennent pas ces fractions protéiques, à l'exception de petites cellules intestinales qui contiennent la fraction Z.

Ces fractions protéiques sont responsables de la localisation cytoplasmique de la Bilirubine. Elles se lient et transportent la B.S.P., la Bilirubine que celles-ci soient données in vivo ou ajoutées au surnageant hépatique de rats normaux.

L'acide N Méthyl Glucamique, l'Iodipamide et le Bunamiodyl, substances connues pour interférer avec le mécanisme hépatique de captage, entrent en compétition avec la B.S.P. et la Bilirubine pour leurs liaisons à la fraction Z.

Ces protéines apparaissent importantes dans le transfert des anions organiques du plasma au foie et fournissent un outil intéressant pour l'étude des mécanismes hépatiques de captage en général.

Le foie est l'organe préférentiel du transport de la bilirubine, de la B.S.P. et des anions organiques depuis le plasma jusqu'au cytoplasme cellulaire. Des propriétés particulières de la membrane cellulaire ou des mécanismes originaux de liaison des protéines cytoplasmiques ont été avancés pour expliquer cette sélectivité hépatique.

On a démontré que le transport de la Bilirubine du milieu plasmatique, où elle est liée à l'albumine, puisque insoluble à ce PH en milieu aqueux, au milieu cytoplasmique hépatique n'est pas dû à l'albumine dont le taux intracellulaire est très faible.

Cette démonstration est importante : les fractions Y et Z isolées après élution sur colonne de Sephadex sont donc elles-mêmes responsables du transport des anions, de la Bilirubine et de la B.S.P.

Les propriétés physico chimiques de Y et Z ont été explorées et on a montré que l'affinité de Y pour la B S P et la Bilirubine est plus grande que celle de Z pour ces anions. Mais on ne comprend pas à l'heure actuelle pourquoi le Bunamiodyl entre en compétition avec le mécanisme de transport de la fraction Z, dont l'affinité est bien plus faible que celle de Y pour les anions transportés.

Le transport de la Bilirubine et du Bunamiodyl du plasma au cytoplasme hépatique dépend:

- de la dissociation anion-albumine dans le milieu plasmatique.
- de l'absence de diffusion des anions à travers la membrane cellulaire.
- et de l'affinité pour les fractions protéiques dont le mécanisme d'interférence sont imparfaitement éclaircis.

b) - MODIFICATION DE LA CLEARANCE DE LA CREATININE SOUS BUNAMIODYL -

En ce qui concerne la toxicité directe du Bunamiodyl sur le parenchyme rénal, aucune donnée expérimentale ne vient expliquer les observations cliniques, mais WENNBERG et ses Sollaborateurs (32) ont noté des baisses de la créatinine secondaires à l'ingestion de Bunamiodyl.

L'étude porte sur trois groupes de sujets : A, B, C. (au total 20 personnes) à qui l'on donne respectivement 3 g - 4,5 g - et 9 g du produit.

Ces sujets n'ont pas d'antécédents hépatiques ni rénaux. La fonction rénale est étudiée par la Clearance de la créatinine endogène. Celle-ci est mesurée 90 minutes avant l'ingestion de la drogue, sous débit urinaire suffisant, puis pendant les dix heures qui suivent.

Chez les 12 sujets du grpupe A, on note une élévation de la clearance, de la créatinine supérieure à 25 % du taux basal chez 4 d'entre eux, et une chute de 25 % pour 5 d'entre eux, donc rien de significatif.

Pour le groupe B (4,5 g de Bunamiodyl) la chute de la clearance est supérieure à 25 % chez 5 sujets sur 7 pendant une période de 10 heures.

Le seul sujet ayant reçu une double dose (9 g.) en deux prises a une chute importante et progressive de sa clearance pendant 15 jours où l'issue est fatale.

Les résultats révèlent que les complications rénales fonctionnelles mesurées par la clearance de la créatinine surviennent après l'ingestion de 4,5 g. de Bunamiodyl de Na. chez des sujets sans antécédents hépatiques ni rénaux. Chez un d'entre eux une double dose a provoqué une anurie.

.../...

Ces études suggèrent à WENNBERG que les mécanismes conduisant à l'altération des fonctions rénales sont identiques à ceux responsables d'une insuffisance rénale aigue en clinique.

Les observations de WENNBERG ont le mérite de montrer expérimentalement qu'il existe des altérations de la fonction rénale après Bunamiodyl chez des sujets antérieurement normaux et qui ont reçu une dose considérée comme normale. Néanmoins, si celle-ci est plus élevée, la baisse de la créatinine est d'autant plus marquée.

e) - ROLE DES CRISTAUX TUBULAIRES OBSERVES -

Des cristaux tubulaires rénaux ont souvent été retrouvés à l'autopsie lors d'ingestion fatale.

Le potentiel de précipitation cristalline urinaire du Bunamiodyl et de l'acide Iopanoïque a été étudié (21). Depuis longtemps on connaît le taux de précipitation urinaire des Sulfamides ainsi que le débit urinaire minimum nécessaire pour la prévention de cette précipitation. Ceux-ci sont semblables aux agents de contraste cholagotrope sur le plan de la physico-chimie moléculaire, en ce sens que la solubilité augmente avec le PH. Le débit urinaire minimum pour une substance à élimination urinaire, déduit des lois générales de la biophysique est le suivant :

$$R = \frac{E}{S}$$

- E représente le taux d'excrétion urinaire

- S la solubilité urinaire.

La connaissance imparfaite de l'excrétion du Bunamiodyl dans les urines et surtout de ses métabolites intermédiaires rend difficile l'utilisation de cette équation.

Le taux d'excrétion urinaire du Bunamiodyl non métabolisé est variable selon les sujets mais il constitue une fraction importante.

LASSER (13) a montré que 12 à 20 % de la radioactivité est éliminée en 20 heures, après ingestion orale de l'opacifiant marqué à l'iode 131 chez des sujets normaux.

La mesure de la radioactivité urinaire est cumulative et on ne peut différencier la drogue de ses métabolites d'excrétion. On montre que l'élimination urinaire est linéaire selon le temps, ce qui est inattendu car habituellement le taux d'excrétion d'une drogue décroît avec le temps selon une courbe exponentielle. Ceci pourrait résulter selon NELSON d'une saturation des mécanismes de dégradation ou de la précipitation au niveau rénal; d'autant que LASSER a montré que la courbe de disparition du Bunamiodyl dans le sang était exponentielle.

La précipitation cristalline apparaîtrait lors de l'élimination d'une dose massive de Bunamiodyl, et résulterait d'un mécanisme physico-chimique normal en l'absence d'une diurèse suffisante. Donc, il faudrait entretenir un certain débit urinaire après administration du produit.

Mais l'hypothèse selon laquelle l'oligo-anurie serait due à une précipitation cristalline n'exclut pas le rôle néphrotoxique possible de l'agent cholécystographique.

-o-o-o-

D - C O N C L U S I O N S -

-o-o-o-o-

Nous avons observé deux cas d'insuffisance rénale aigue après prise de BUNAMIODYL. L'évolution a été chaque fois régressive, l'anurie ne durant pas plus de 4 ou 5 jours.

Dans les deux cas existait une insuffisance hépatique due à une cirrhose éthylique. Dans un cas la dose ingérée avait été le double de la dose standard.

Cet accident apparaît ainsi reliable à un surdosage :

- Absolu : Technique de la "double dose"
- Relatif: Chez l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique, le Bunamiodyl étant éliminé par le rein pour les 2/3 et par le foie pour 1/3.

Bien que rare, il mérite d'être connu. Les observations publiées dans la littérature ont été retrouvées au nombre de 28 et sont analysées ici.

Certains pays (ETATS-UNIS et CANADA) ont abandonné l'usage du produit en raison de la gravité de certains accidents (11 décès sur les 28 observations analysées).

Cependant, nous pensons que ce produit peut être conservé dans la pratique radiologique à condition de respecter les règles d'emploi suivantes :

. Vérifier avant usage les fonctions rénales (urée, créatinine) et hépatiques (bilirubine, posphatases alcalines).

- S'interdire son utilisation chez les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques et les ictériques.

- Abandonner définitivement la technique dela "double dose" qui semble n'apporter aucun avantage en compensation du risque encouru.

- Demander au malade de noter la diurèse pendant les 48 heures qui suivent l'examen.

-o-o-o-o-o-o-o-

- B I B L I O G R A P H I E -

- BERTHELOT P., BILLING B.H. - Effect of bunamiodyl on hepatic uptake, of sulfbromphtalein in the rat. Amer. J. Physiol I966, 211, 395-399.

- BLYTHE W.B. WOODS J.W. - Acute renal insufficiency after ingestion of a gallbladder dye. New Eng. J. Med. I961, 264, 1045-1046 -

- BOLT R.J., DILLON R.S, POLLARD H.M - Interference with bilirubin excretion by gall bladder dye (Bunamiodyl) - New Engl. J. Med., I961, 265, 1043-I045.

- BORGEST F.J., ASPLEN C. H., WOOD C. - Acute renal failure after oral cholecystography. Lancet, I964, 215, Aut. 340-341.

- CONTE M. MALVEZIN J. J., FOUET P. JACOBS C. - Anurie mortelle après tentative de cholécystographie par le Bunamiodyl chez une malade atteinte d'hépatite ictérigène. Sem. hôp. Paris I965, 41, 17, 1054-1055.

- DUBACH V.C. - Erhöhte Bromsulphalein Retention nach Cholecystography. Schweiz. Med. Wschr. I962, 92, 393.

- FINCK H.E. ROENIGK W.J. WILSON G.P. - An experimental investigation on the nephrotoxic effect of oral cholecystography. Amer.J.Med. Sci., I964, 247, 2,101-210.

- FINCK H.E., TEPLICK J.G. - Acute failure following oral cholecystography. Radiology, I964, 83, 6, 1100-1101.

- FRITZERALD J.D.- The evaluation of bromsulphalein following cholecystographic studies. Amer. J. Med., I957, 165.

- FUNCK-BRENTANO J.F. AUBIL Cl., NLEY J. Ph.- Insuffisance rénale aigue secondaire à l'ingestion d'opacifiants biliaires. J. Urol., I962, 68, 7, 8, 561-568.

- GOTTLIEB A., SPIEGA H., GORDIS H. - Fatal renal insufficiency after oral cholecystography. New Engl. J. Med. I962, 267, 389-391.

- GUNN J.A. - Urinary complications following Bunamiodyl. J. Amer. med. Ass. I961, I75, 911-912.

- LASSER E. C.,MEADOSWSP P.M., GRANKE R.C., FEIST J.H. - Some observations on absorption and excretion of Bunamiodyl (Orabilex) in man. J. Nucl. Med., I960 11, 79.

14 - LEVI A.J. GATMAITAN Z., ARIAS I.M. - Two hepatic cytoplasmic protein fractions Y and Z and their possible role in the hepatic uptake of biliburine, sulfo-bromophalein. J. clin. Invest., 1969, 48, 2156-2167.

15 - LEWENSTEIN I., WOLVEN A., URGAND A. - Pharmacology of Bunamiodyl I. Toxicity studies. J. Pharm. Sci., 1961, 50, 957.

16 - Mc CHESNAY E. W., BANKER W.F. - Unary excretion of three oral cholecystographic agents in man. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. N.Y. 1965, 119 1027.

17 - MALHOTRA S.L. - Acute renal insufficiency after ingestion of gall bladder dye. Report of a case. J. Amer. Phy. India., 1966, 14, 689.

18 - MALT R.A., GOADE W.J. - Renal tubular necrosis after oral cholecystography. - Arch. Surg., 1963, 87, 5, 743-746.

19 - MERY J. Ph., AMIEL Cl. - Insuffisance rénale aigue secondaire à l'ingestion d'opacifiants biliaires. - Les Entretiens de Bichat (Médecine) 1963, 303-308. L'expansion scientifique Ed., Paris.

20 - MYERSON M., TEPLICK J.G., SANEN F.J. - Observations on acute renal insufficiency following oral cholecystography. Ann. intern. Med., 1964, 60, 724.

21 - NELSON E. - Cristaluria potential for cholecystographic agents. New Engl. J. Med. , 1963, 268, 1236-1237.

22 - OLMER M., GASCARD E. - Insuffisance rénale aigue après cholangiographie orale chez un malade ictérique. Marseille med. 1965, 102, 989-992.

23 - RENE R.M., MELLINKOFF S.M. - Renal insufficiency after oral administration of a double dose of a cholecystographic medium. New Engl. J. Med., 1959, 261, 589-591.

24 - SANEN F.J., HICKVILLE N.Y., MYERSON R.M., TEPLICK J.G. - Etiology of serious reactions to oral cholecystography. Arc. Intern. Med., 1964, 113 241-247.

25 - SCHREINER G. E. - Nephrotoxicity and diagnostic agents. J. Amer, med. Ass. 1966, 196, 413-415.

26 - SEAMAN W.B., GOSGRIFF S., WELLS S. - Renal insufficiency following cholecystography. Amer. J. Roentgenol., 1963, 90, 859-862.

27 - SETTER J.G., MAHER J.F. - SCREINER G.E., WASHINGTON D.C.- Acute renal failure following cholecystography. J. Amer. med. Ass. I963, 184, 102-110.

28 - SHENADI W.H. - Clinical problems and toxicity of contrast agents. Amer. J. Roentgenol., I966, 97, 762.

29 - SHOTTON D., CARPENTIER M., RINEHART W.B. - Bromsulphalein retention due to administration of a gall bladder dye (Bunamiodyl). New Engl. J. Med., I961, 264, 550-552.

30 - TATUM C.F.- Reactions to Bunamiodyl - J. Amer. med. Ass. I960, 173, 1507.

31 - TEPLICK J.G., ADELMAN B.P., STEINBERG S.B. - Orabilix, new oral cholecystographic medium : clinical report of 112 cases. - Amer. J. Roentgenol., I958, 80, 961-966.

32 - WENNBERG J.E., OKUN R., HINMAN E.J., NORTHENTT R.C., GRIP R.J., WALKER W. - Renal toxicity of oral cholecystographic media. J. Amer. med. Ass., I963, I86, 5, 461-467.

33 - INTERNATIONAL ENCYCLOPEDIA of PHARMACOLOGY and THERAPEUTICS Radio Contrast Agents.

34 - LAMOTTE M., CORNU P., MANNICACI M., GRAISELY B., - Sem. Hop. Paris - I972, 2785.

35 - GUERBET A. - Etudes Toxicologiques.

-o-o-o-o-o-o-o-o-

FACULTE DE MEDECINE PARIS-LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

CORPS PROFESSORAL

Année 1972 - 1973

DOYENS HONORAIRES : Professeur J. BERNARD, Professeur J.J. BERNIER

PROFESSEURS HONORAIRES : M. AUBRY, C. LAUNAY, R. WORMS.

Doyen : Professeur Et. FOURNIER

PROFESSEURS

Dermatologie

G. DEGOS	Prof.de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.
F. DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
J. CIVATTE	Prof. Agrégé
A. PUISSANT	Prof. Agrégé
S. BELAICH	Prof. Agrégé

Rhumatologie

S. DE SEZE	Prof. de Clinique Rhumatologique
A. RYCKEWAERT	Prof. Agrégé
M. KAHN	Prof. Agrégé
A. DRYLL	Prof. Agrégé

Gastro-Entérologie

J.J. BERNIER	Prof. de Clinique gastro-entérologique
J.P. FERRIER	Prof. Agrégé
J.C. RAMBAUD	Prof. Agrégé

Endocrinologie

J. CANIVET	Professeur
G. CATHELINEAU	Prof. Agrégé

Médecine

D. KUNTZ	Prof. Agrégé
J. ROUFFY	Prof. Agrégé

Chirurgie

J. PERROTIN	Prof. de Pathologie Chirurgicale
P.HAUTEFEUILLE	Prof. Agrégé

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique

P. BANZET	Prof. Agrégé
J. WITWOET	Prof. Agrégé

Neuro-Chirurgie

R. HOUDART	Professeur
J. COPHIGNON	Prof. Agrégé

Hématologie

J.BERNARD	Prof.de Clinique des maladies du sang
J. DAUSSET	Prof.d'Immunologie-Hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
Y. NAJEAN	Prof. sans chaire
J. CAEN	Prof. Agrégé
J. COLOMBANI	Prof. Agrégé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrégé
G. SCHAISON	Prof. Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN	Prof.de Clinique Cardiologique
J.J. WELTI	Prof. sans chaire
H. SLAMA-CHALOUM	Prof.Agrégé
R. GOURGON	Prof. Agrégé
G. MOTTE	Prof. Agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE	Prof.de Clinique Thérapeutique
J.M. SEGRESTAA	Prof. Agrégé

Toxicologie

M. GAULTIER	Prof.de Clinique Toxicologique
P. GERVAIS	Prof. Agrégé

Médecine Légale

E. FOURNIER	Prof.de Médecine Légale & Toxicol.
M.L. EFTHYMIOU	Prof.Agrégé

Pathologie Expérimentale

F.P. MERKLEN	Prof.de Pathologie Expérimentale
F. COTTENOT	Prof. sans chaire

Parasitologie

M. LARIVIERE	Professeur

Neurologie

L. PEPIN — Prof. sans chaire

Psychiatrie adulte

A. GORCEIX — Prof. Agrégé

Psychiatrie Infantile

M. DUGAS — Prof. Agrégé

Pédiatrie

H. LESTRADET — Prof. sans chaire
B. LABRUNE — Prof. Agrégé

Gynécologie Obstétrique

P. MORIN — Professeur
P. ENGELMANN — Prof. Agrégé

Urologie

C. CHATELAIN — Prof. Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie

P. PIALOUX — Prof.de Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie
G. FREYSS — Prof. Agrégé

Pneumo-Phtisiologie

L. ISRAEL — Prof. Agrégé

Ophtalmologie

M. FONTAINE — Prof. Agrégé

Histologie

J. LAVEDAN — Prof. sans chaire
M. MAILLET — Prof. Agrégé
C. BOUTON — Chargé de Cours

Anatomie-pathologique

J. ROUJEAU — Professeur
N. CHELLOUL — Prof.Agrégé

Bactériologie

Y. PEROL — Prof.Agrégé

Anesthésiologie

J.F. MONTAGNE — Prof. Agrégé
E. ECHTER — Prof. Agrégé

Radiologie

M. LAVAL-JEANTET — Prof.Agrégé
M.C. PLAINFOSSE — Prof. Agrégé
R. DJINDJIAN — Prof. Associé

Pharmacologie

P. LECHAT — Professeur

Biophysique

A. DJOURNO — Prof. de Physique médicale
M. BURGEAT — Prof. Agrégé
M. DUVELLEROY — Prof. Agrégé

Physiologie

A. TEILLAC — Prof.sans Chaire
J.P.MARTINEAUD — Prof.sans Chaire
H. MAMO — Prof. Agrégé

Biochimie

R. BOURRILLON — Professeur
P. TIOLLAIS — Prof. Agrégé
Y. GOUSSAULT — Chargé de Cours

Anatomie

J.P. LASSAU — Prof. Agrégé

Psychologie

L. MOOR — Chargé de Cours

MEDECINS, CHIRURGIENS & SPECIALISTES DES HOPITAUX

M.M. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri - COUINAUD Claude - DESPREZ-CURELY Jean-Paul - DUBOST Claude - FRIEZ Pierre - de GRACIANSKY Pierre - GRENET Pierre - HELIE Jules HERRAULT André - LABAYLE Jean-André - LANCE Marcel - LAROCHE Jean-François MARIE René - MAY Jean-Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de ST-FLORENT Georges -

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

M.M. ACCARD Jean-Loup-ALBERTINI Frédéric-BARDIAUX Maurice-BENAD BERTRAND Y.-BITOUN Georges-CALLEROT Louis-Mme CHAIGNEAU Hélène-
M.M. CHALANSET René-CHAOUAT Yves-DELANOE Yves-DELTEIL Pierre-DESFOSSES Louis-DURAND Claude-ELBAZ Pierre-ELIACHAR Edouard-FERREZ Bernard-GANEM Jean-Mme GIACOMINI Thérèse-M.M. GOUDAL Henri GRUPPER Charles-HUGUET Jean-Claude-KALMANSON Daniel-LEFEVRE Lucien LOGEAY René-LUESKING Marcel-MARTIN-DUPRAY Daniel-MARTINETTI J.
Mme MAY Véra-M.M. MAZZA Roger-MIKOL François-NEHLIL Jacques-
M.M. PARIENTE Philippe-PARIENTE Maurice-PASQUIER Pierre-PIRET Jean-Marie PLANE Jean-Louis-POUJOL Jean-RACINE Yves-RENE Louis-Mme RENIE Odile
M.M. ROUCHON Claude-SCHWEICH Michel-SIGAL Simon-SUCHESTOW-SUCHET Adolphe TINTHOIN Jean-François-VANTELON Jacques-de VERBIZIER J.-VERGNON L. VERMEULEN Roger-VEYRAT Jean-Gérard-Mme VIGNAUD Jacqueline-
M. VIGUIE Roger-Mme XIMENES Geneviève.